Lane Medical Library

Ueber

Scillipicrin, Scillitoxin

und

Scillin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe.

Vorgelegt

der hohen medicinischen Facultät zu Göttingen

von

Carl Moeller

aus Göttingen.

Göttingen 1878.

Druck der Dieterich'schen Univ.-Buchdruckerei.
(W. Fr. Kästner).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0053

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Husemann sage ich für die freundliche Unterstützung, welche mir derselbe bei dieser Arbeit durch Rath und That gewährte, meinen wärmsten Dank.

Die Fortschritte auf dem Gebiete der Materia medica und der Therapie im Laufe dieses Jahrhunderts machen sich vorzugsweise in zwei Richtungen geltend. Eine hervorragende Bereicherung des Arzneischatzes ist durch rein chemicalische Processe gewonnen worden, deren Grundlage Producte der Gährung, wie z. B. der Alcohol, oder Producte der trocknen Destillation (Theer) bilden. Man pflegt die Substanzen, die in dieser Weise gewonnen werden, als organische Artefacte zu bezeichnen. Als besonders hervorragend ist in erster Linie das Chloroform zu nennen, unter dessen Anwendung ja jetzt die grössten Operationen ausgeführt werden, die in früheren Zeiten wegen der Unmöglichkeit, den Schmerz fern zu halten, nicht zu machen waren. Ich erwähne ferner das Chloralhydrat als Ersatz der Opiate in Fällen, wo diese nicht angewendet werden können, oder wo es nothwendig ist, eine raschere Wirkung zu erhalten. Auch die Carbolsäure muss in dieser Beziehung genannt werden, deren Bedeutung als Antisepticum seit den Versuchen von Lister sich in so ausgezeichneter Weise herausgestellt hat. In der neusten Zeit sind die Salicylsäure und das salicyls. Natron — letzteres namentlich durch seine antipyretischen Wirkungen — von einer eminenten Bedeutung für die Praxis geworden.

Die zweite Reihe von Stoffen, vermittelst deren bedeutende Erfolge in der Therapeutik erzielt worden sind, bilden die sogenannten Pflanzenstoffe, d. h. die aus vegetabilischen Droguen in reiner Form isolirten activen Principien. Es mag sein, dass die Bedeutung der organischen Artefacte für die

Praxis in den letzten Decennien eine grössere geworden ist, als die der reinen Pflanzenstoffe; der Zahl nach aber sind die im Laufe des Jahrhunderts seit der Entdeckung des Morphins für die Terapie wichtig gewordenen Substanzen der letzteren Categorie weit grösser, und ein grosser Unterschied ihrer Bedeutung im Vergleich zu den organischen Artefacten ist ganz gewiss nicht vorhanden. Der wesentliche Vortheil der Anwendung der reinen Pflanzenstoffe vor dem Material, aus welchem sie dargestellt werden, oder vor den aus diesen früher zur Verkleinerung des Volumens dargestellten Extracten besteht darin, dass in den Droguen und Extracten meist mehrere wirksame Substanzen neben einander vorhanden sind, welche häufig sogar keine gleichartige Wirkung besitzen, sondern einander in gewisser Weise entgegen wirken. Ich brauche nur an das Opium zu erinnern, welches ja neben dem Morphin und den nach Art desselben Schlaf erzeugenden Alcaloiden auch Krampf erregende, wie das Thebain und Codein einschliesst. Da die in einer Pflanze enthaltenen wirksamen Principien nicht immer im gleichen Mengenverhältnisse zu den übrigen Bestandtheilen derselben vorkommen, sondern nach Klima, Jahreszeit, Bodenbeschaffenheit und andern Umständen bald in grössern, bald in geringeren Quantitäten in ihr auftreten, so ist die Arzneikraft der vegetabilischen Droguen häufig eine verschiedene, und die Dosis lässt sich nicht mit einer solchen Genauigkeit bestimmen, wie bei dem im reinen Zustande dargestellten arzneikräftigen Principe, welches, wenn es chemisch rein ist, in derselben Menge stets dieselben Wirkungen zeigt. So erklärt es sich denn, dass, wenn eine neue Arzneipflanze auftritt, man sich sofort bemüht, das active Princip zu isoliren und als Medicament an die Stelle der ersteren zu setzen. Ich erinnere nur an die Jaborandi, an deren Stelle jetzt in vielen Kliniken schon das daraus gewonnene Alcaloid Pilocarpin getreten ist. Ein anderer bedeutender Vorzug, den die reinen Pflanzenstoffe besitzen, besteht

in der Brauchbarkeit derselben zur subcutanen Injection, einer Anwendungsweise der Medicamente, welche ja auch zu den Errungenschaften dieses Jahrhunderts gehört. Man kann sagen, dass ohne die Kenntniss der Alcaloide und reinen Pflanzenstoffe überhaupt die subcutane Application von Medicamenten nur eine untergeordnete Bedeutung haben würde, wenn sich ja auch nicht verkennen lässt, dass einzelne unorganische Stoffe, wie Sublimat, in geeigneter Form sich hypodermatisch verwenden lassen. Die meisten subcutan applicirten Stoffe bleiben aber immer Pflanzenstoffe. Die Bedeutung dieser Applications-Methode ist eine so allgemein bekannte, dass ich dieselbe hier nicht näher zu begründen brauche.

Trotz der grossen Aufmerksamkeit, welche man auf die Gewinnung activer Principien aus vegetabilischen Droguen richtete, ist noch eine Reihe von altbewährten Medicamenten gar nicht, oder doch nur höchst ungenau untersucht, und eine Erweiterung unserer Kenntnisse mit günstigen Folgen für die Therapeutik ist noch in vielen Beziehungen zu hoffen und zu erwarten. Ein Beispiel in dieser Beziehung liefert die schon in der alten griechischen Medicin angewandte und bis auf den heutigen Tag von den Practikern viel benutzte Meerzwiebel, über deren wirksame Principien man bisher nur eine sehr ungenügende Kenntniss gehabt hat. Grade bei der Scilla erscheint es von besonderer Wichtigkeit, die activen Principien zu kennen, weil dieses Medicament nach vielfachen Erfahrungen der Aerzte aus älterer und neuerer Zeit in dem Grade seiner Wirksamkeit als diuretisches Mittel ausserordentlichen Schwankungen zu unterliegen scheint. Zunächst scheint dasselbe mit dem Alter bedeutend an Activität zu verlieren, ein Umstand, welcher wohl zu berücksichtigen ist, da die Meerzwiebel ihre Heimath im südlichen Europa hat und zu uns kaum je so frisch gelangt, dass die gesammte Summe der wirksamen Principien noch in derselben vorhanden wäre. Nach von Schroff angestellten Versuchen ist

die rothe Varietät der Scilla wirksamer, als die weisse, welche letztere sich meist in unseren Apotheken findet. Jedensfalls ist hier auf eine Constanz der Wirkung nicht zu rechnen. Es ist sogar nicht unmöglich, dass bei der Aufbewahrung von Scilla-Pulvern, die sich durch eine grosse Hygroscopicität auszeichnen, eine Abschwächung der Wirkung eintritt. Dasselbe gilt von den aus der Scilla dargestellten Extracten, die nothwendig, ja nachdem sie aus mehr oder minder frischer Meerzwiebel hergestellt wurden, auch in ihrer Wirkungsgrösse differiren müssen, und welche bei wochenlanger Aufbewahrung in Lösung toxisch entschieden viel schwächer werden. Ich will noch darauf aufmerksam machen, dass wahrscheinlich auch die Zeit der Einsammlung auf den Grad der Wirksamkeit der Meerzwiebel einen Einfluss ausübt, wie solcher bei andern stark wirkenden Vegetabilien, z. B. Belladonna, Digitalis, Schierling, constant beobachtet wird. Es ist nun nicht ersichtlich, dass für die Einsammlung der Meerzwiebel in Maltha und andern Mittelmeer- Ländern, woher wir dieselbe beziehen, stets derselbe Termin inne gehalten wird. Nähere Untersuchungen über diesen Gegenstand würden sehr erwünscht sein, lassen sich aber kaum anders, als an Ort und Stelle ausführen.

Es liegen nun allerdings einige Versuche von namhaften Chemikern vor, das oder die activen Principien der Meerzwiebel zu isoliren, aber die Resultate waren einerseits so, dass dabei ein reiner Körper nicht resultirte, anderseits widersprachen sie einander gradezu, und ein für die practische Verwendung geeigneter Körper ist dabei nicht herausgekommen; dazu ist der Name „Scillitin“ für Stoffe ganz verschiedener Art angewendet worden, und das bisher unter diesem Namen im Handel befindliche Präparat hat verschiedenen Forschern differente Resultate geliefert. So konnte Schroff[1])

1) Scilla maritima L., Urginea Scilla Steinh. Aus Nr. 42 etc. des Jahrganges 1864 des Wochenblattes der Zeitschrift der k. k. Gesellschaft

durch innere Application von 1 Gm eines von E. Merck in Darmstadt bezogenen Scillitins bei einem Kaninchen nach 1 Stunde ausgesprochene Vergiftungerscheinungen und nach 3 Stunden den Tod herbeiführen, während A. König [1]) von einem aus derselben Quelle bezogenen Präparate einem jungen, noch nicht ausgewachsenen Kaninchen 1,8 Gm ohne jeden Erfolg subcutan injicirte. Auch zeigte in beiden Untersuchungsreihen das Scillitin entschieden andere Wirkungen, als alcoholisches Extract, in welchem ein sehr kräftig wirkendes Herzgift, d. h. ein nach Art des Digitalins systolischen Herzstillstand bedingendes Gift erkannt wurde, welches sehr rasch zum Tode führte. Jedenfalls mus aus jenen Versuchen der Schluss abgeleitet werden, dass das Scillitin, wie es bisher im Handel vorkam, ein Präparat von sehr wechselnder Zusammensetzung war, welches eine arzneiliche Anwendung bei Menschen nicht finden durfte, und dass, um ein solches zu erhalten, weitere chemische Untersuchungen nothwendig waren.

Dieselben sind nun in der allerneusten Zeit von E. Merck in Darmstadt ausgeführt worden, und hat derselbe drei verschiedene Präparate dargestellt, nämlich:

1. einen bittern Stoff, ausgezeichnet durch seine Löslichkeit in Wasser, erhalten durch Reinigung des wässerigen Extractes durch Alcohol;

2. einen ebenfalls bittern, in Weingeist löslichen, in Wasser unlöslichen Stoff, nicht crystallisirbar;

3. einen leicht in kochendem Aether löslichen, schwer in kaltem und kochendem Wasser, etwas leichter in Alcohol löslichen Stoff, welcher crystallisirt, übrigens in der Meerzwiebel nur in einer sehr geringen Menge vorhanden ist.

---

der Aerzte zu Wien mitgetheilt im Neuen Repertorium für Pharmacie. Bd. 14. 1865.

1) Einige Untersuchungen über die Wirkungsart des Extractum Scillae, Scillitin und Theverisin. Inaugural-Dissertatin. Göttingen 1875.

Es sind diese Stoffe, welche den Gegenstand der vorliegenden Untersuchung bilden, die ich auf Veranlassung von Professor Husemann in dessen pharmacologischem Cursus mit dem ihm von Herrn E. Merck zur Verfügung gestellten Materiale ausgeführt habe. Der Kürze halber will ich im Folgenden die in Wasser lösliche Substanz Scillipicrin, die in Alcohol lösliche, in Wasser unlösliche Scillitoxin und die in Aether lösliche, crystallisirende Substanz Scillin nennen. Die Benennung „Scillitin" für einen dieser Körper ist absichtlich vermieden, um nicht die bestehende Verwirrung noch zu vermehren. Ueberdiess ist ja „Scillitin" unrichtig gebildet, ebenso „Sculein", welche Namen schon aus diesem Grunde der Vergessenheit übergeben werden sollten.

Die Frage, welcher dieser Stoffe das active, d. h. das diuretische Princip der Meerzwiebel sei, lässt sich durch das Thier-Experiment beantworten, seitdem durch die Untersuchungen von König dargethan worden ist, dass das aus der Scilla gewonnene alcoholische Extract genau dieselben Wirkungen, wie Digitalis besitzt, deren urintreibende Kraft auf die allen sogenannten Herzgiften gemeinsam zukommende Steigerung des Blutdrucks bezogen werden muss, ein Verhalten, welches bekanntlich Traube benutzt hat, um genaue Indicationen für den Gebrauch des Fingerhuts festzustellen, die somit auch im Grossen und Ganzen für die Scilla gelten müssen.

Von der Wirkung des officinellen alcoholischen Meerzwiebel- Extracts als Herzgift habe ich mich bei gefensterten Fröschen durch einige Versuche überzeugt, welche ich namentlich auch in der Absicht unternahm, um einen Anhaltspunkt für die Stärke der neuen Merck'schen Präparate zu gewinnen. Ich lasse zunächst diese Experimente folgen:

h.	m.	
		I.
3	36	Einem Frosche werden 0,5 Extr. Scillae in wässeriger Lösung im Verhältniss von 1:4 subcutan injicirt.
4	10	Bewegungen träge; die ausgestreckten Schenkel werden erst nach einiger Zeit wieder angezogen, Rückenlage noch nicht ertragen.
	13	Reflexe erloschen.
		Nach Eröffnung des Thorax zeigt sich der Ventrikel blutleer.
		II.
		Ein gefensterter Frosch mit 19 Pulsen[1]).
2	50	Es werden 0,25 Extract injicirt.
	55	17 Pulse.
3	—	15 Pulse; dieselben sind schwächer geworden.
	3	12 sehr schwache Pulse.
	5	10 Pulse; Herz ziemlich anämisch.
	15	Der Ventrikel steht in Systole still. 9 Vorhofspulse.
	30	8 Vorhofspulse.
	37	Vorhofs-Systolen sehr vereinzelt und sehr schwach.
	44	Stillstand des ganzen Herzens. Respiration und Reflexerregbarkeit dauern noch fort.
		III.
		Ein Frosch, gefenstert.
10	45	25 Pulse. Es werden 0,25 Extract subcutan applicirt.
	50	23 Pulse, viel schwächer.
	52	Ventrikel steht in Systole still, Vorhöfe agiren noch. Athmung und active Bewegungen ungestört.
11	8	Noch immer vereinzelte Vorhofscontractionen, welche vom Septum Atriorum ausgehen und mittelbar auch im Ventrikel eine kaum bemerkbare Steigerung der Anämie bewirken. Athmung und Reflexe sind erloschen.
	15	Die sehr vereinzelten Vorhofspulse sind nicht mehr im Stande, den Ventrikel zu beeinflussen.
		IV.
12	32	Ein gefensterter Frosch mit 22 Pulsen erhält 0,1 Extr.
	35	23 Pulse.
	38	Der Ventrikel steht nach kurz vorhergegangener Pulsverlangsamung plötzlich in Systole still. Das Thier schreit, athmet und bewegt sich ganz wie zuvor.
	40	12 Vorhofspulse.
	41	Auch die Atrien stehen still. Respiration und Bewegungen dauern fort.

1) Bei sämmtlichen in dieser Arbeit mitgetheilten Versuchen bezieht sich die Angabe der Puls- und Respirationsfrequenz, wenn nicht ausdrücklich ein Anderes bemerkt ist, immer auf die Zeitdauer von $^1/_4$ Minute.

Wenn man die vorstehenden Versuche unter einander vergleicht, so muss es besonders auffallen, dass in den beiden ersten bei verhältnissmässig starken Gaben der Stillstand des Ventrikels, respective des ganzen Herzens ziemlich spät erfolgte. Es wurde nämlich das zu den beiden ersten Versuchen benutzte Präparat zwar aus derselben Quelle, aber einige Monate früher bezogen, als das zuletzt verwendete, und es unterliegt kaum einem Zweifel, dass jenes durch längeres Lagern in der Officin an Wirksamkeit verloren hatte.

Wir sind also im Stande, das Herz eines Frosches mit 0,1 eines kräftiger wirkenden Extr. Scillae in 9 Minuten nach vorausgehender Verlangsamung des Pulses zum systolischen Stillstande zu bringen, zu einer Zeit, wo die Respiration und die Thätigkeit der Muskeln und Nerven noch persistiren. — Von jenem schwächern Präparate dagegen vermochten 0,25 erst nach 54 Minuten dasselbe Resultat zu liefern.

Wenden wir uns nun zu den Untersuchungen über die drei Merck'schen Präparate.

Scillipicrin.

Das Scillipicrin ist eine gelblich-weisse, amorphe, harzig-klebrige, und wie schon bemerkt, in Wasser lösliche Substanz von bitterm Geschmack, welcher besonders nach einiger Zeit deutlich hervortritt. Auf Schleimhäute wirkt es nicht irritirend. Die wässerige Lösung (welche in den Verhältnissen von 1 : 10 und 1 : 50 bei sämmtlichen einschlägigen Versuchen mit Ausnahme des IX. als subcutane Injection verwendet wurde) ist klar und von gelblicher Farbe. Sie giebt schon bei sehr starker Verdünnung mit Chlorbaryum eine deutliche weisse Trübung.

Versuche an Fröschen[1]).

h.	m.	Pulszahl.	
			I.
4	45		Es wird 0,1 Scillipicrin injicirt.
5			Der Frosch öffnet wiederholt das Maul.
5	15		Er schreit und liegt platt auf dem Bauche.
	25		Reflexe träge.
	30		Rückenlage wird ertragen.
	50		Reflexe an der Cornea und auf Carbolsäurereiz erloschen.
			II.
2	35	16	Es werden 0,05 Scillipicrin injicirt.
	40	16	
	45		Das Herz steht still; Bewegungen und Athmung dauern fort, doch ist das Thier nicht mehr im Stande sich aus der Rückenlage zu befreien.
3	40		Reflexe bis auf die der Cornea erloschen.
	50		Reflexe auch am Auge erloschen.
			III.
3	12	18	Es wird 0,01 Scillipicrin injicirt.
	40	16	
	50	14	Die Stärke der Pulse ist sehr verschieden; meist wechselt ein kräftiger mit einem schwachen.
	55	9	
4	—		Etwa 7 Pulse; dieselben sind wegen zu grosser Intensitätsverschiedenheit kaum zu zählen.
	5	7	
4	10		Die Herzbewegungen sind durchaus arhytmisch und sehr spärlich.
	20		Das Herz macht nur noch einzelne undulirende Bewegungen.
	25		Es treten oft Pausen von etwa $^1/_4$ Minute in der Herzthätigkeit auf, worauf diese mit etwa 7 Contractionen wieder ganz regelmässig vor sich geht.
8	—		Stillstand des Herzens.
			IV.
2	59	17	0,01 Scillipicrin.
3	5	15	
	10	14	Es folgt immer einem kräftigen Pulse ein schwächerer und darauf eine kleine Pause.
	15	13	
	20	12	Die Herzcontractionen sind wieder gleichmässig und mittelstark. Die Bewegungen des Thieres sind träge.
	25	10	

1) In allen mit Scillipicrin und Scillitoxin angestellten Froschversuchen, bei welchen die Pulsfrequenz angegeben ist, war das Herz durch eine entsprechende Eröffnung der Brustwand freigelegt, so dass es während der ganzen Versuchsdauer genau beobachtet werden konnte.

h.	m.	Pulszahl.	
	30	10	Jener eben bemerkte eigenthümliche Rhytmus tritt wieder deutlich hervor, wird aber zuweilen von regelmässigen Contractionen unterbrochen.
	35	12	Pulse wieder regelmässig.
	40	12	Der Frosch springt wieder von selbst fort.
	45	10	
4	5	11	
	7		Es wird noch 0,01 Scillipicrin gegeben.
	10	10	
	20	9	
	23		Die Pulse sind sehr vereinzelt (etwa 2 — 3). Das Herz ist sehr blutreich.
	30		Die Zahl der Pulse beträgt ungefähr 5 in 1 Minute. Athmung und Reflexe ungestört.
			V.
3	26	16	0,02 Scillipicrin.
	35	16	
	37	9	
	40	10	Pulse viel schwächer geworden.
	55	8	
4	—	6	Puls etwas unregelmässig.
	10	4	
	15		Stillstand des Herzens. Respiration und active Bewegungen dauern fort.
			VI.
2	48	20	0,02 Scillipicrin.
	54	22	
3	10	22	
	20	20	
	37		Es werden noch 0,02 Scillipicrin injicirt.
	40	18	
	45	19	
	47	16	
4	—	13	Pulse sehr schwach.
	4		Stillstand des Herzens. Reflexe und Athmung noch erhalten.
			VII.
2	49	20	Dosis 0,04.
	54	16	
	58	16	
	59		Stillstand des Ventrikels; Vorhöfe noch thätig.
3	20		Vorhofspulse vereinzelt, Athmung und Bewegung noch ungestört.
	45		Die Vorhöfe stehen fast still.

h.	m.	Puls-zahl.	
			VIII. Curarisirter Frosch.
2	54	15	Dosis 0,04.
3	—	12	
	10	14	
	30	11	
4	10	10	
	18		Es werden noch 0,02 Scillipicrin injicirt.
	20	12	
	40	11	
			Etwa 4 Stunden später steht das Herz still.
			IX. Curarisirter Frosch.
3	3	9	Es wird 1 Tropfen einer Lösung im Verhältniss von 1:10 unmittelbar auf das freiliegende Herz gebracht.
	7	9	
	11	8	
	12		Es wird noch ein Tropfen derselben Lösung auf das Herz applicirt.
	15	9	
	20	9	Es werden abermals 3 Tropfen jener Lösung nachgefügt.
	25	8	
4	10	6	
	45	6	
			Erst gegen 8 Uhr 30 Min. erfolgte der Tod.
			X.
2	50	22	Dosis 0,03.
3	—	20	
	23	14	Pulse etwas unregelmässig.
	30	14	Pulse sehr unregelmässig, undulirend.
	47	13	Es werden noch 0,02 Scillipicrin injicirt.
	50		Ventrikelcontractionen sehr unregelmässig und selten (etwa 2—5); 12 regelmässige Vorhofspulse.
	55		Ventrikel steht still. Vorhofscontractionen regelmässig und selten (etwa 5).
4	2		Es werden 0,0005 Atropin. sulfur. eingespritzt.
	8		Die Vorhöfe machen noch immer einzelne Contractionen, der Ventrikel steht still.
	15		Reflexe nur noch am Auge bemerkbar. Es werden abermals 0,0005 Atropin injicirt.
	20		Tod erfolgt.

Versuche am Kaninchen[1]).

Die beiden folgenden Versuche wurden am Kaninchen, und zwar, da der erste ziemlich resultatlos blieb, an demselben, noch nicht ausgewachsenen, 1 Kilogr. schweren Thiere vorgenommen. Doch zeigen sich bei

1) Zu sämmtlichen Experimenten am Kaninchen ist zu bemerken

demselben etwa zwei Tage nach dem ersten Versuche die hintern Extremitäten paretisch, ob in Folge der vorausgegangenen Vergiftung oder einer Erkältung, muss dahin gestellt bleiben. Uebrigens ist das Thier in keiner Weise alterirt.

Bei einem andern, hier nicht aufgeführten Experimente wurden einem nicht ausgewachsenen Kaninchen während $^1/_2$ Stunde zweimal 0,05 Scillipicrin injicirt, ohne dass irgend welche bemerkenswerthe Erscheinungen eintraten.

h.	m.	Pulszahl.	Respiration	
				XI.
2	32	60	30	Es wird 0,1 Scillipicrin injicirt.
	37	60	32	
	42	55	26	
	52	46	26	
3	—	38	28	
	5	46	30	
	15	40	23	
	30	42	28	
	40			Es wird noch 0,1 Scillipicrin eingespritzt.
	50	48	20	
4	5	48	23	Abermals 0,1 Scillipicrin.
				XII.
2	42	64	22	Dosis 0,6
3	3	64	22	
	25	60	15	
	35	60	12	Das Thier legt den Kopf auf die linke Seite.
	40	40	6	Die Athmung wird sehr mühsam und mit offnem Maule ausgeführt.
	45			Das Herz steht still. Die Athmung dauert noch etwa $1^1/_2$ Minuten ganz vereinzelt fort; auch Bewegungen werden gleich nach dem Herzstillstande noch gemacht.

Ergebniss der sofortigen Section: Am Ileum peristaltische Bewegungen, an Magen und Darm nichts Abnormes. Ventrikel etwas bluthaltig, Vorhöfe sehr blutreich. Lungen stark contrahirt, ganz blut- und fast ganz luftleer. Leber ziemlich hyperämisch. Nieren normal; Blase wenig gefüllt.

Wie die vorstehenden Versuche lehren, zeigt das Scillipicrin eine entschiedene Einwirkung auf das Herz. Eine Verlangsamung der Herzthätigkeit und in den meisten Fällen

---

dass die Angabe der Pulszahlen wegen der hohen Frequenz, welche die Herzthätigkeit bei diesem Thiere zeigt, meist nur eine annähernd richtige sein konnte.

das endliche Erlöschen derselben ist das wesentliche Resultat unserer Experimente. Alle andern Erscheinungen, welche daneben auftreten, können nur dazu dienen, die Diagnose in Betreff der Classification des vorliegenden Giftes zu bestätigen, indem sie das unverkennbare Bild eines Herzgiftes abgeben, wie dasselbe aus den Untersuchungen von Stannius, Böhm, Valentin u. A. über verwandte Gifte bekannt ist. Bei Fröschen setzt sich das Vergiftungsbild etwa aus folgenden Erscheinungen zusammen:

Einige Zeit nach der Application des Scillipicrins werden die Bewegungen des Herzens seltener, wobei zuweilen ein Missverhältniss zwischen der Zahl der Vorhofs- und Ventrikelcontractionen eintritt, indem die letzteren viel schneller abnehmen, als erstere (Vers. VII und X.). Eine anfänglich oder auch später eintretende Zunahme der Pulsfrequenz, wie sie bei gewissen andern Herzgiften constatirt wurde, ist hier im Allgemeinen wohl nicht als vorhanden anzusehen. Ganz constant ist die Beobachtung, dass Athem- und Reflexbewegungen diejenigen des Herzens überdauern; selbst active Bewegungen wurden hier und da noch ausgeführt, ein Beweis, dass auch die willkürliche Motorik und das Grosshirn als Sitz der Psyche nicht alterirt waren.

Sehr wesentlich für die Charakteristik der Scillipicrin-Wirkung erscheint das von Dybkowsky und Pelikan zuerst bei Herzgiften beobachtete Factum des diastolischen Herzstillstandes, welcher zwar bei den meisten Giften dieser Klasse nicht zur Norm gehört, bei unsern Scillipicrin-Versuchen dagegen sich durchweg in mehr oder weniger ausgesprochener Deutlichkeit vorfand. Als tödtliche Minimalquantität für den Frosch ist (nach dem 3. Versuche) 0,01 zu betrachten, während beim Kaninchen selbst 0,3 ausser einer vorübergehenden Verlangsamung des Pulses und der Respiration keine mit Sicherheit nachweisbare dauernde Veränderungen hervorrief. Es ist also die Wirkungskraft dieses Bitter-

stoffes eine verhältnissmässig geringe. Der Eintritt der hauptsächlichsten Erscheinungen und des Todes erfolgt je nach der Grösse der Dosis, sowie der des Versuchsthieres und dessen individueller Beschaffenheit nach sehr verschieden langer Zeit. Auffallend jedoch ist der schon bei mittleren Gaben zuweilen beobachtete plötzliche, unvorbereitete Herzstillstand, wie ihn besonders der 2., 6. und 7. Versuch zeigt. Zu andern, auch sonst bei Herzgiften vorkommenden Eigenthümlichkeiten gehören die undulirenden Bewegungen des Herzens, welche vielfach, nach Böhm's genauen Untersuchungen am Digitalin-Herzen jedoch unpassend, mit peristaltischen Bewegungen verglichen sind; die hier gewählte Bezeichnung „undulirend" dürfte vielleicht eine glücklichere sein. Erwähnung verdient ferner der eingenthümliche Rhytmus der Herzcontractionen in früheren Stadien der Vergiftung, welcher sich in den verschiedensten Variationen ergeht (Versuch III und IV); doch pflegt meist ein kräftiger Puls mit einem schwächern abzuwechseln. Die Curarisirung, von welcher man einen Einfluss auf die Wirkung anderer Herzgifte, z. B. des Digitalins, nicht gesehen hat, scheint in beiden hierher gehörigen Versuchen (VIII und IX) die Wirkung selbst stärkerer Dosen Scillipicrin lange aufgehalten zu haben, da dieselbe in beiden Fällen erst etwa 6 Stunden nach der Vergiftung eintrat, während doch im ersten Falle 6 Cgm gereicht, im zweiten 5 Tropfen einer 10 procentigen Lösung (welche etwa 0,025 des Giftes entsprechen) unmittelbar auf das freiliegende Herz applicirt wurden, woselbst der Uebergang in die Circulation viel schneller einzutreten und die Wirkung ceteris paribus eine viel intensivere zu sein pflegt. Atropin war (nach Versuch X) nicht im Stande, die fast erloschene Herzthätigkeit wieder zu beleben.

Der geschilderte Symptomencomplex der Scillipicrin-Vergiftung wird durch die Kaninchen-Versuche nicht wesentlich bereichert oder modificirt. Die Abnahme des Pulses geht

hier mit einer Verlangsamung der Respiration einher, doch halten beide Veränderungen nicht gleichen Schritt, sondern in Versuch XI scheint bald die eine, bald die andre zu überwiegen, während im letzten Versuche die tödtliche Gabe eine viel schnellere Abnahme der Athmung, als der Herzthätigkeit bewirkt, so dass deren Verhältniss zu einander von 1:3 auf 1:7 herabgestimmt wird. Ausserdem hat die Athmung den Character einer hochgradigen Dyspnoe angenommen, deren Symptome gewiss noch ausgeprägter erschienen wären, wenn nicht eine schon vorher eingetretene Muskelschwäche, in Folge deren das Thier zunächst auf den Bauch, dann auf die Seite sank, sowie die Lähmung der hintern Extremitäten, deren Ursache, wie bemerkt, eine problematische bleiben muss, die Erscheinungen getrübt hätten. Veränderungen der Pupille und Durchfall wurden nicht beobachtet; ebenso erschien die Diurese nicht vermehrt. Der Sectionsbefund zeigt die Harnblase nur theilweise erfüllt, auch die Nieren nicht hyperämisch. Sehr auffallend ist das Verhalten der Lungen, welche bei bedeutender Anämie eine gleichmässige gelbliche Farbe hatten und, obgleich im Wasser noch schwimmend, sehr stark zusammengezogen waren. Ich komme auf diese Erscheinung später zurück.

Ueber die Wirkungsweise des Scillipicrins könnte man nach den Symptomen, welche dasselbe in der grösseren Mehrzahl der Experimente am Herzen hervorrief, vermuthen, dass es nach Art des Muscarins sich auf die Erregung und schliessliche Lähmung des Hemmungsapparates beschränke; doch müsste dann, wie dies auch beim Muscarin der Fall ist, die Wirkung des Giftes ausbleiben oder sistirt werden, sobald die peripherischen Endigungen des Vagus durch Atropin gelähmt wären. Dies ist aber, wie der 10. Versuch gezeigt hat, nicht der Fall. Während nämlich nach Schmiedeberg und Koppe[1]) das Muscarin-Herz nach $^1/_2$—1 Stunde vollstän-

1) Das Muscarin u. s. w. p. 32.

digen Stillstandes durch Injection minimaler Atropin-Mengen schnell wieder auf die anfängliche Pulszahl gebracht werden kann, waren in unserem Falle selbst wiederholte Gaben Atropin nicht im Stande, das noch thätige Herz in irgend einer Weise zu beeinflussen. Es wird also eine Lähmung des musculomotorischen Apparats, welche beim Muscarin ausgeschlossen werden musste, wahrscheinlich die Hauptwirkung des Scillipicrins ausmachen. Dazu kommt noch, dass die Wirkung des Muscarins auf die Respiration viel stärker zu sein scheint, als die auf das Herz, denn beim Eintritt des Todes hört in allen Fällen die Respiration zuerst auf, während die Herzpulsationen noch fortdauern. Beim Scillipicrin dagegen wurde immer, sooft nur die Aufmerksamkeit auf diesen Punkt gerichtet war, das grade Gegentheil beobachtet. Der einzige Fall, in welchem die Reizung der Respiration diejenige des Herzens zu übertreffen scheint, ist der schon erwähnte und noch zu besprechende 11. Versuch.

Scillitoxin.

Das Scillitoxin, dessen Löslichkeitsverhältnisse schon oben angegeben wurden, ist ein zimmetbraunes, amorphes Pulver von bitterm Geschmack. Die spirituöse Lösung ist braungelb gefärbt und zeigt weder auf der Zungenschleimhaut, noch in die äussere Haut eingerieben irgend welche Schärfe. Während das Scillipicrin sich fast allen gebräuchlicheren Reagentien gegenüber indifferent zeigt, wird das Scillitoxin im Gegentheil durch die meisten in irgend einer Weise beeinflusst, wobei allerdings hin und wieder eine modificirende Einwirkung des alcoholischen Lösungsmittels unverkennbar ist. Ich will hier nur einige dieser Reactionen hervorheben:

Das Scillitoxin löst sich in concentr. Salzsäure mit grünlich brauner Farbe:

Die spirituöse Lösung reagirt neutral.

Wird dieselbe mit concentr. Schwefelsäure vorsichtig übergossen, so entsteht an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten eine tief braune Zone, wahrscheinlich unter Zersetzung des toxischen Stoffes. Auch ist dieser in der concentr. Säure unter rothbrauner Färbung löslich.

Concentr. Salpetersäure zersetzt die alcoholische Lösung unter Erhitzen und Entwicklung von Untersalpetersäure-Dämpfen. Die resultirende Flüssigkeit hat eine gelblich grüne Farbe.

Durch Chlorbaryum entsteht ein Niederschlag, welcher in verdünnter Salzsäure unlöslich ist und beim Verdunsten der Flüssigkeit baumförmig verästelte Crystallnadeln bildet.

Eisenchlorid bewirkt eine tief braune Färbung.

Bei den Experimenten mit Scillitoxin war es unerlässlich, von der sonst zweckmässigen Methode der subcutanen Injection abzugehen, um nicht neben der Wirkung des Scillitoxins das Bild einer acuten Alcoholvergiftung zu erhalten. Nur bei den Säugethier-Versuchen XI und XIII wurde eine möglichst concentr. spirituöse Lösung des Giftes subcutan injicirt, wobei denn auch der Alcohol keine merkliche Symptome hervorrief. In allen andern Fällen wurde das Scillitoxin theils in Substanz, theils, und zwar bei allen Versuchen mit geringeren Dosen, mit Milchzucker im Verhältniss von 1:20 gemischt, unter die Haut gebracht. Auch dieses Verfahren involvirte beim Frosche keine Schwierigkeiten und gestattete im vorliegenden Falle ausserdem noch die interessante Beobachtung, dass der im Wasser ganz unlösliche Stoff sich in Berührung mit der Körperflüssigkeit leicht und schnell löste. Es ist übrigens bekannt, dass verschiedene in Wasser unlösliche Substanzen vom Unterhautzellgewebe aus resorbirt werden und giftige Wirkungen entfalten. So das auch in andern Beziehungen dem Scillitoxin ähnliche crystallinische Digitalin von Nativelle, für welches jetzt ebenfalls die Bezeichnung „Digitoxin“ eingeführt ist. Ferner gehört auch das dritte unserer Präparate, das Scillin, hierher.

In den nachfolgenden Versuchen habe ich, wie auch sonst überall, nur die dem Präparate entsprechende Dosis angegeben, um die Uebersichtlichkeit zu erleichtern.

Versuche an Fröschen.

h.	m.	Puls-zahl.	
			I.
3	24		Es werden 0,005 Scillitoxin unter die Rückenhaut gebracht. Das Thier zeigt darauf grosse Unruhe, welche längere Zeit andauert.
	50		Rückenlage wird ertragen, Reflexe ungestört.
4	—		Reflexe sehr träge, Athmung völlig aufgehoben.
	10		Reflexe nur noch am Auge wahrnehmbar, aber sehr schwach.
			II.
2	47	19	Dosis 0,005.
	50	20	16 Respirationen.
	57		Der Ventrikel steht in Systole still. die Vorhöfe pulsiren noch.
	58		Auch die Vorhöfe stehen still; 8 Respirationen, sehr oberflächlich. Es werden noch active Bewegungen ausgeführt.
3	—		Reflexe sehr träge.
	5		Reflexe nur noch an der Cornea vorhanden. Auf Reize erfolgen hin und wieder noch einzelne schwache Athmungen.
			III.
3	22	20	Dos. 0,005.
	24	20	
	26	20	
	27	8	Pulse sehr unregelmässig.
	28		Stillstand des Herzens in Systole.
	30		Noch selbständige Bewegungen; Respirationen spärlich.
	40		Athmung völlig sistirt, Reflexe fast völlig erloschen.
			IV.
2	40	16	Dos 0,0005.
	45	22	
	50	19	
	55		Der Ventrikel steht still in Systole, die Vorhöfe sind noch thätig. Athmung und freie Bewegungen unverändert.
3	45		Status idem.

h.	m.	Pulszahl.	
			V.
3	7	20	Dos. 0,00025.
	15	24	
	20	22	
	25	18	
	40	15	
4	12	15	Es werden abermals 0,00025 Scillitoxin gegeben.
	35	8	
	45	5	Pulse nicht immer in gleicher Weise deutlich ausgesprochen. Die Zahl der Vorhofssystolen pflegt eine doppelte zu sein.
	55		Die Herzthätigkeit ist durchaus unregelmässig, oft auf längere Zeit ganz sistirt, um dann wieder in vereinzelten Contractionen der Vorhöfe oder des Ventrikels vor sich zu gehen. Der Stillstand des Ventrikels während jener Pausen ist kein ausgesprochen systolischer.
			VI.
3	52	19	Dos. 0,00025.
	55	21	
4	2	22	
	7	17	
	10	14	
	15		Pulse sehr unregelmässig.
	30		Noch vereinzelte Undulationen.
			VII.
2	40	18	Dos. 0,000125.
	45	20	16 Respirationen.
	55	12	12 Respirationen, sehr oberflächlich und unregelmässig.
	58	9	
3	3	2	
	5	6	6 Respirationen. (Diese Wiedererhöhung der Pulsfrequenz ist Folge von heftigen Bewegungen, welche das Thier kurz vorher gemacht hatte).
	12	2	
	35		Der Ventrikel steht still, die Vorhöfe machen noch eine Contraction in $^1/_4$ Minute.
	45		Etwa 1 Vorhofspuls in einer Minute. Reflexe ziemlich erloschen.
			VIII.
			Ein curarisirter Frosch.
2	50	9	Dos. 0,01.
	51	9	
	52	9	
	53	6	
	55	6	
	56	3	
	57		Der Ventrikel steht in Systole still, die Vorhofspulse sind sehr unregelmässig und sehr selten.

h.	m.	Puls-zahl.	IX. Curarisirter Frosch.
2	52	18	Dos. 0,000125.
	56	14	
3	8	12	
	20	8	
	40	5	
4	22	4	Pulse sehr schwach.
	40	4	
6	—		Ventrikelcontractionen schwach und undulirend, Vorhofspulse kräftiger.
11	—		5 Vorhofspulse.
			10 Stunden später machen die Vorhöfe noch immer regelmässige, doch seltene und sehr oberflächliche Bewegungen.
			Nach fernern 10 Stunden sind die Bewegungen sehr schwach und kaum noch zu bemerken.
			Erst am 3. Tage nach der Vergiftung steht das Herz vollständig still.
			X.
2	48	15	Es wird 0,00025 Atropin subcutan injicirt.
	50	18	
	58	25	
3	—		0,00025 Scillitoxin.
	22	25	
	30	18	
4	15	14	
	23	5	Die Ventrikelpulse wechseln mit ebensoviel Vorhofscontractionen ab.
	30		Wieder 0,00025 Atropin.
	37		Es besteht vollständige Arhytmie der Herzthätigkeit, so dass einzelne Pulse nicht zu unterscheiden sind.
	45		Das Herz steht still.

Versuche an Säugethieren.

h.	m.	Puls-zahl.	Respi-ration	XI. Einem Kaninchen wird eine Lösung des Scillitoxins in Spiritus (1:20) subcutan injicirt.
2	34	70	15	Dos. 0,025 (+ 0,5 Spiritus).
	38	60	17	
	40	66	16	
	45	60	18	
	50	50	20	
	55	45		Respiration sehr mühsam.
	58	40	9	Das Thier liegt mit dem Kopfe und der vordern Körperhälfte auf der Seite.
3	2	20		Es besteht eine gewisse Apathie; doch wird auf schmerzhafte Reize noch reagirt.

h.	m.	Puls-zahl.	Respi-ration	
3	4	7		An den Hinterextremitäten unwillkürliche zuckende Bewegungen.
	5			Das Herz steht still. Zuckungen und Athmung dauern noch fort, doch ist letztere sehr schwach und oberflächlich und hört bald auf.

Sectionsbefund: Beide Ventrikel blutleer, die Lungen stark mit dunkelm Blute überfüllt. Am Magen äusserlich keine Entzündungserscheinungen wahrnehmbar; am Dickdarm peristaltische Bewegungen. Die Leber ist anämisch, ebenso die rechte Niere, in der linken dagegen ist die Rindensubstanz hyperämisch. Die Blase ist ziemlich leer.

XII.

h.	m.	Puls-zahl.	Respi-ration	Einem Kaninchen wird Scillitoxin in Substanz unter die Rückenhaut gebracht.
2	38	64	20	Dos. 0,01
	40	64		
	45	64	12	Das Thier zittert und macht Leckbewegungen.
	50	60	22	
3	9	50		
	15	54	15	
	22	48	12	
	40	58	11	Das Zittern dauert noch fort, auch Leckbewegungen werden wiederholt gemacht.
4	13	44	12	
	30	48		

5 Stunden nach der Vergiftung hat das Thier etwa 60 Pulse und nimmt kaum spontan, leichter gefüttert, etwas Nahrung zu sich. Etwa 24 Stunden nach dem Beginn des Versuchs wird das Thier mit halbgeschlossenen Augen auf der Seite liegend gefunden. Es hat seit der eben erwähnten Fütterung nichts wieder gefressen. Puls sehr schwach und kaum zu fühlen, etwa 16, bei 8 Respirationen. Zuweilen bemerkt man den Inspirationen entsprechende krampfhafte Zuckungen der vordern Extremitäten; auch ist zuweilen ein leises Schreien vernehmbar. Etwa 27 Stunden nach Application des Giftes erfolgt der Tod.

XIII.

h.	m.	Puls-zahl.	Respi-ration	Einem Hunde von $3^1/_4$ Kilogr. Gewicht wird Scillitoxin in möglichst concentrirter spirituöser Lösung subcut. injicirt.
2	34	33	6	Dos. 0,05.
	40	31	5	
	50	26	6	
	55			Erbrechen.
3	—	20	8	Ventrikelcontractionen unregelmässig, gewöhnlich folgen zwei kurz aufeinander und dann eine Pause.

h.	m.	Puls-zahl.	Respi-ration	
3	8	8	8	Pulse unregelmässig und nicht mehr im vorigen Rhytmus.
	15	18		Die Pulse haben etwa folgend. Rhytmus . . . . .
	25			Erfolglose Brechbewegungen. Das Thier wirft sich von einer Seite auf die andere und schnappt ängstlich nach Luft.
	27	9	8	Pulse deutlich dicrot, Respiration sehr mühsam. Das Thier liegt ruhig auf der Seite.
	35	10	12	Noch völlig status idem.
	45	12	16	Noch immer Dicrotismus.
4	4	32	10	Die Pulse sind arhytmisch geworden.
	12	40	12	
	24	48	9	
	35			Das Herz steht ganz plötzlich, grade während die nicht unbeträchtliche Pulsfrequenz gezählt werden soll, vollständig still. Nach einigen Secunden schreit das Thier und athmet sehr mühsam mit offnem Maule.
	39			Der Tod erfolgt.

Sectionsbefund: Rechter Ventrikel und linker Vorhof mit Blut angefüllt, rechter Vorhof und linker Ventrikel blutleer. Lungen ganz blut- und luftleer, von gelber Farbe und im höchsten Grade contrahirt. Nieren anämisch, sonst normal, Blase wenig gefüllt. Magen und Darmtractus blass und übrigens normal. Leber sehr hyperämisch.

Schon aus den toxischen Eigenschaften des Scillipicrins im Vergleich mit denen das Extr. Scillae geht hervor, dass im letzteren noch eine Substanz enthalten sein musste, welche systolischen Herzstillstand bewirkte und entweder durch ihre Quantität oder durch ihre Wirkungskraft das Scillipicrin übertraf, da ihre specifische Wirkung im Extracte vorwiegend beobachtet wurde. Als ein solches Desiderat hat sich das Scillitoxin offenbart; es ist ein exquisites Herzgift, welches schon in der Dosis von $^1/_8$ Mgm das Herz eines Frosches in etwa einer Stunde zum Stillstande bringen kann. Diese letale Minimalquantität entspricht ungefähr derjenigen des giftigsten Stoffes in der nahe verwandten Digitalis, des Digitoxins, von welchem nach Koppe $^1/_{10}$ Mgm einen Frosch zu tödten vermag. Das Scillitoxin theilt zwar mit dem Scillipicrin den intensiv bittern Geschmack, übertrifft es aber, wie wir gesehen haben, bei Weitem an Wirkungskraft, wie ihm

überhaupt unter allen Scilla-Präparaten die grösste Giftigkeit zukommt. Alle diese Umstände sind wohl geeignet, seine Benennung zu rechtfertigen. Mit der Wirksamkeit des bisher gebräuchlichen officinellen Extr. Scillae, wie wir dieselbe durch die einschlägigen Versuche eruirt haben, verglichen zeigt sich die des Scillitoxins 800 mal, oder wenn man jene schwächere Extract-Sorte zum Vergleiche heran zieht, gar 2000 mal stärker. Und diese letztere Vergleichung erscheint keineswegs ganz unberechtigt, da im Allgemeinen ein abgelagertes, schwächeres Extract wohl öfter zur Verfügung steht, als ein frisches, kräftiges, während dagegen die isolirt dargestellten Pflanzenstoffe mit zunehmendem Alter nicht an Wirksamkeit zu verlieren pflegen.

Das Vergiftungsbild des Scillitoxins ist im Allgemeinen wieder das beim Scillipicrin geschilderte, wir wollen deshalb hier nur die wesentlicheren Abweichungen unserer Betrachtung unterziehen.

Zunächst ist es also der systolische Herzstillstand, welcher unsere Aufmerksamkeit verdient. Derselbe war wenigstens bei stärkeren Dosen durchweg in ausgesprochener Deutlichkeit vorhanden, ja, in einzelnen Fällen war die Ventrikel-Contraction so stark, dass der Herzmuskel fast weiss erschien und gewissermassen schon durch den äusseren Anblick das feste Aneinanderliegen seiner Innenwandungen verrieth. Schmiedeberg[1]) hat versucht, die durch Herzgifte bewirkte Zusammenziehung des Ventrikels beim Frosche durch Injiciren von Kaninchenserum oder Kochsalzlösung in den diastolischen Zustand überzuführen und hat gefunden, dass dazu biswilen eine Flüssigkeitssäule von mehr als 0,5 Meter erforderlich ist. Schmiedeberg stellt die Vermuthung auf, dass diese Contraction des Ventrikels in einer Modification seiner natürlichen Muskelelasticität begründet sei, welche letztere

1) Beiträge zur Anatomie und Physiologie Bd I, p. 224 ff.

ohne Abnahme ihrer Vollkommenheit an Intensität gewonnen habe.

Eine andere auffallende Erscheinung ist die bei den meisten Scillitoxin-Versuchen zu beobachtende anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz, welche als erstes Vergiftungssymptom schon wenige Minuten nach der Application des Scillitoxins einzutreten pflegt, aber auch ebenso bald wieder vorüber geht, ohne eine bedeutendere Höhe zu erreichen. Diese accelerirende Wirkung scheint durch Curare aufgehoben zu werden, da sie in den betreffenden Versuchen (VIII und IX) nicht beobachtet wurde. In allen übrigen Beziehungen dagegen vermag weder Curare, noch Atropin (Versuch X) das Vergiftungsbild am Frosche in irgend einer Weise zu alteriren.

Endlich will ich noch des Dicrotismus gedenken, welcher zwar nur an dem Herzen des Hundes zur Beobachtung kam, aber hier auch sehr ausgesprochen war. Böhm erklärt denselben beim Digitalin-Herzen als die Folge eines erhöhten Contractionsbestrebens des Ventrikels, welches sich darin offenbare, dass die etwas protrahirte Diastole noch einmal durch eine unvollkommene Systole unterbrochen werde.

Ueber eine etwaige Steigerung des Blutdruckes, wie sie namentlich durch die Präparate der Digitalis bewirkt wird, habe ich bei denen der Scilla keine Untersuchungen angestellt, doch ist bei der grossen Analogie, welche zwischen den Wirkungen beider Pflanzengifte herrscht, eine solche Spannungserhöhung wohl annehmbar und scheint sogar, wie bei der Digitalis, auf einer Verengerung der kleineren Arterien zu beruhen, wofür das sonst kaum erklärliche Factum der fast völligen Blutleere spricht, welche bei einigen Versuchsthieren in den meisten Organen der Brust- und Bauchhöhle, am ausgesprochensten in den Lungen vorherrschte, während die dem Venenblute dienenden Reservoirs, Leber und Vorhöfe, stark hyperämisch gefunden wurden. Auch ist in beiden betreffenden Experimenten (nämlich im 12. Scilli-

picrin- und 13. Scillitoxin-Versuche) die Pulsfrequenz noch kurz vor dem Herzstillstande eine auffallend hohe, so dass in dem ersten der beiden Fälle die Verlangsamung der Herzcontractionen weit hinter derjenigen der Athmung zurückbleibt, (ein Verhältniss, auf welches ich schon oben aufmerksam machte), während im zweiten Falle die Zahl der Pulse kurz vor dem ganz plötzlich eintretenden Tode noch einmal von 8 auf 48 in $^1/_4$ Min. gestiegen war. Auch diese Verhältnisse lassen sich wegen ihres Zusammentreffens mit der Blutleere der Organe wohl am besten durch die von Ludwig und Thiry erwiesene Thatsache erklären, dass die Pulsvermehrung auch in einer gleichzeitigen Drucksteigerung in Folge von Contraction der kleineren Arterien ihren Grund haben kann.

Es soll damit übrigens nicht die Möglichkeit einer nachhaltigen, respective erst später eintretenden Wirkung der Beschleunigungsvorrichtungen des Herzens geleugnet werden, denn obgleich eine directe Wiederbeschleunigung der Contractionen nach voraufgegangener Verlangsamung in keinem andern Versuche beobachtet worden ist, so war doch die Erregbarkeit des Herzens durch körperliche Bewegungen des Versuchsthieres in manchen Fällen von Scillitoxin-Vergiftung noch während des Stadiums der Pulsabnahme sehr gesteigert.

Es gehört also das Scillitoxin zu derjenigen grossen Klasse von Herzgiften, deren Einfluss auf das Herz im Allgemeinen als Digitalin-Wirkung bezeichnet zu werden pflegt, und welche gleichzeitig auf die Hemmungs- und Beschleunigungsvorrichtungen erregend wirken. Die Beeinflussung der letzteren scheint beim Scillitoxin ziemlich schnell vorüber zu gehen, während die toxischen Einflüssen überhaupt leichter zugänglichen Hemmungsapparate nachhaltiger afficirt werden. Hierzu gesellt sich wahrscheinlich die schon berührte Wirkung auf den Herzmuskel selbst, sowie gelegentlich auch auf die kleinen Arterien.

Es finden sich somit in der Scilla zwei sehr verschiedenartige Herzgifte, deren vereinte Wirkung im Extracte zuweilen in einer Weise modificirt erscheint, welche frühere Forscher die in der Scilla maritima enthaltene „Digitalin-Wirkung" ganz verkennen liess, ein Verhalten, auf dessen Möglichkeit schon Herr Prof. Husemann[1]) aufmerksam machte.

Etwas auffallend muss es erscheinen, dass bei der Berühmtheit, deren sich der Bulbus Scillae schon seit Alters als kräftiges Diureticum erfreut, seine Wirkung auf das Herz — vielleicht auch in Folge des theilweisen Antagonismus seiner wirksamen Bestandtheile — fast ganz unbemerkt blieb, während bei unsern Untersuchungen wesentlich die Herzwirkung zur Beobachtung kam, eine specifische Wirkung auf die Nieren dagegen, sowie überhaupt eine harntreibende Wirkung nicht bemerkt wurde. Letzteres erklärt sich freilich einigermassen aus der meist nur kurzen Dauer der Beobachtungen, sowie aus dem Umstande, dass ich nur selten mit Säugethieren zu experimentiren Gelegenheit fand. Es wird also der Grund für die Steigerung der Diurese wesentlich in der dauernden Erhöhung des Blutdruckes bei geringeren Gaben zu suchen sein.

Scillin.

Zur Characteristik des Scillins diene ausser dem Angeführten noch Folgendes:

Das vorliegende Präparat ist ein blassgelbes, feinkörniges Pulver von nur theilweise und undeutlich crystallinischem Gefüge. Auch die weingeistige Lösung desselben erscheint blassgelb gefärbt und erzeugt auf der Zungenschleimhaut ein gewisses Brennen, wovon jedoch beim Einreiben in die Backe nichts zu bemerken ist. Scillin in Substanz ist geschmackfrei.

---

1) Klebs, Naunyn und Schmiedeberg, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Bd. V, p. 253.

Vom Verhalten der alcoholischen Lösung zu chemischen Reagentien gilt im Allgemeinen dasselbe, wie bei der Scillitoxin-Lösung. Auch hier sei nur Einiges davon erwähnt:

Das Scillin selbst löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit bräunlichrother Farbe, welche beim Kochen in ein tiefdunkeles Weinroth übergeht.

Concentrirte Sälzsäure liefert eine schwefelgelbe Lösung.

Concentrirte Salpetersäure löst das Scillin unter verschiedenen Farbenübergängen. Die nicht gelösten Partikelchen erscheinen bei allmäliger Oxydation zuerst zinnoberroth, dann dunkelgrün.

In der alcoholischen Lösung bewirkt Aetznatron einen schwefelgelben Niederschlag, dessen Destillat goldgelb gefärbt ist.

Weissliche Niederschläge oder Trübungen entstehen ferner durch Chlorbaryum, Chlorcalcium, Ammoniak, Schwefelwasserstoff.

Auch beim Scillin erschwerte die fast völlige Unlöslichkeit in kaltem Wasser die Application, und wurden dazu diesmal verschiedene Methoden benutzt.

Versuche an Fröschen.

h.	m.	I.
2	30	Es wird 0,1 Scillin in Substanz unter die Rückenhaut gebracht.
3		Der Frosch ist sehr apathisch, erträgt die Rückenlage längere Zeit, richtet sich dann aber plötzlich wieder auf. Athmung durchaus ungestört.
	5	Spontan und besonders auf Reize entstehen fibrilläre Muskelzuckungen. Beim Aetzen mit Carbolsäure wird Schmerz deutlich empfunden und mit Reflexen beantwortet.
	15	Der Frosch schreit öfters ohne äussere Veranlassung, jedesmal jedoch bei Berührung. Ebenso entstehen spontan und auf äussere Reize krampfhafte Bewegungen aller vier Extremitäten, welche sich im Verlaufe der Beobachtung noch steigern und jedesmal mit Schreien verbunden sind.
	30	An den hintern Extremitäten zeigen sich Streckkrämpfe von verschiedener, doch meist kurzer Dauer. Das Schreien ist in ein gewöhnliches Quacken übergegangen.
4	—	Die Muskelzuckungen, besonders der hintern Extremitäten, dauern fort, lassen sich aber nicht mehr durch äussere Reize auslösen. Nur auf Berührungen des Kopfes antwortet

h.	m.	
		das Thier mit Einziehung desselben und heftigen Muskelzuckungen. — Allmälig treten die Krämpfe und das Quacken mehr periodisch auf. Während der Intermissionen sitzt das Thier mit angezogenen Hinterextremitäten ruhig da.
4	10	Die Streckkrämpfe haben etwas nachgelassen.
	45	Der Frosch ist noch nicht im Stande, sich aus der Rückenlage zu befreien und fortzuhüpfen, er schiebt sich vielmehr allmälig vorwärts.
		Gegen 10 Uhr Abends bestehen die Muskel- und Glottis-Krämpfe noch immer fort.
		Am andern Morgen besteht noch Apathie, aber die Krämpfe haben aufgehört.
		II.
2	30	Der zum vorigen Versuche benutzte Frosch, welcher sich inzwischen vollkommen wieder erholt hat, bekommt 0,05 Scillin in Substanz unter die Rückenhaut.
3	30	Da noch keinerlei Erscheinungen aufgetreten sind, wird nochmals die gleiche Quantität beigebracht.
4	15	Ausser einer geringen Apathie ist weder jetzt, noch in der folgenden Zeit etwas besonderes zu bemerken.
		III.
		Scillin 0,17 und Aq. dest. 3,0 werden zu einer Art Schüttelmixtur gemischt und davon
2	40	die eine Hälfte des wohl umgeschüttelten Gemenges subcutan injicirt.
3	10	Da noch keine Erscheinungen eingetreten sind, wird die zweite Hälfte des Gemisches in derselben Weise beigebracht.
	40	Der Frosch wird apathisch und erträgt ab und zu die Rückenlage eine Zeitlang. Allmälig jedoch wird er immer unempfindlicher. Schmerz wird nicht mehr wahr genommen, Rückenlage ertragen, Respiration ist schwach und sehr unregelmässig.
4	45	Eröffnung des Thorax: das Herz macht noch einzelne, ziemlich regelmässige Contractionen. Durch die Operation werden noch deutliche Bewegungen hervorgerufen.
		IV.
5	22	0,02 Scillin in Substanz unter die Rückenhaut.
6	15	Das Thier öffnet wiederholt das Maul wie zum Gähnen.
	25	Krampfhaftes längeres Oeffnen des Maules mit leisem Schreien, zugleich klonische Krämpfe der Extremitäten, besonders der hintern.
	48	Rückenlage einige Minuten lang ertragen, Athmung regelmässig, vielleicht etwas frequenter.
7	5	Erbrechen schaumiger Massen und Krämpfe der Extremitäten, wie vorhin.
	25	Der Frosch fällt beim Springen unter dem Glase öfters auf den Rücken und bleibt so einige Minuten liegen. Plötzlich längeres Oeffnen des Maules und Austritt von Schleim.

h.	m.	
		Die linke Hinterextremität wird dabei wie krampfhaft nach vorn und vor dem Kopfe her gestreckt. Schon vorher, und auch in der Folge wieder, befindet sie sich in einer gewissen Streckung, aus welcher eine Anziehung an den Körper wohl möglich ist, aber nur selten ausgeführt wird.
10	20	Das Verhalten des Frosches bietet gar nichts Bemerkenswerthes mehr.

V.

5	—	0,05 Scillin in Substanz unter die Rückenhaut.
	10	Wiederholtes Oeffnen des Maules.
6	—	Status idem.
	25	Erbrechen schaumiger Massen, wobei die Zunge weit aus dem Maule hervortritt. Das Oeffnen des letzteren erfolgt fortan viel öfter, als zuvor, auch ist das Thier unruhig geworden.
	40	Respirationen selten.
7	5	In den Bewegungen verräth sich etwas Muskelschwäche.
	15	Die Athmung wird wieder frequenter.
	40	Das Thier quackt leise, befreit sich erst nach einiger Zeit aus der Rückenlage und ist nicht im Stande, Sprünge anszuführen, sondern bewegt sich gehend vorwärts.
8	4	Seit dem ersten Erbrechen ist bis jetzt noch 5 mal heftiges Würgen mit weitem Ausstrecken der Zunge und hörbaren Brechanstrengungen eingetreten, wobei auch einmal wieder schaumige Massen entleert wurden. Bei den Brechacten führen meist die Vorderextremitäten gewissermassen nachhelfende Bewegungen aus, wodurch die heraushängende Zunge von einer Seite auf die andere gestossen wird.
10	15	Active Bewegungen träge, Rückenlage nur kurze Zeit ertragen, Athmung sehr oberflächlich, Reflexe prompt. Das Oeffnen des Maules ist seltener geworden, Brechbewegungen werden gar nicht mehr beobachtet. Der Frosch liegt meist platt auf dem Bauche.
		21 Stunden nach der Vergiftung wird wieder leichtes, doch hörbares Würgen beobachtet. Uebrigens nichts Besonderes zu bemerken.

Versuche am Kaninchen.

VI.

h.	m.	Pulszahl.	Respiration	
				Eine Mischung von 20 Theilen Wasser, 10 Theilen Spiritus und 1 Theil Scillin wird im Wasserbade erwärmt, wobei sich ein Theil des Scillins löst.
3	5	70	14	Von der wohl umgeschüttelten Mischung werden 3 Spritzen voll (welche 0,1 Scillin entsprechen) noch warm subcutan injicirt.
	40	56	12	
4	—	60	10	
	10	58	14	Das Thier zeigt keine irgend bemerkenswerthe Erscheinungen und wird zum folgenden Versuche aufbewahrt.

VII.

h.	m.	Puls-zahl.	Respi-ration	
9	55	63		0,2 Scillin, in warmem Wasser möglichst gelöst, werden nach gehörigem Umschütteln subcutan injicirt.
10	30	64	10	
11	—	55	12	
	30	70	12	
12	—	70	15	Gar keine Wirkung; das Thier hat während des ganzen Versuchs seine Munterkeit bewahrt und nimmt gleich nach demselben wieder in gewohnter Weise Nahrung zu sich.

Schon von vorn herein liess es sich mit ziemlicher Sicherheit vermuthen, dass das Scillin nicht gerade das wirksame Princip der Meerzwiebel repräsentire, da es in viel zu geringer Menge in dem Extracte enthalten ist. Auch ist die eigentliche Herzwirkung der Scilla in den beiden ersten Präparaten gewiss erschöpfend zum Ausdruck gekommen, so dass in der That für das Scillin kaum eine andere Function übrig blieb, als die sich besonders auf das Nervensystem erstreckenden Nebenwirkungen, welche bei der Scilla beobachtet werden und in Uebelkeit, Erbrechen, Betäubung, Convulsionen u. s. w. bestehen, in sich zu vereinigen.

Im Rückblick auf die oben mitgetheilten Experimente muss jedoch bemerkt werden, dass dieselben, ganz wie beim Extr. Scillae, mit zwei verschiedenen Lieferungen des Merck'schen Scillins angestellt wurden und dem entsprechend in zwei gesonderte Versuchsreihen zerfallen, von denen die erste die Versuche No. I —III, VI und VII und zwei der Raumersparniss wegen hier nicht mitgetheilte Fälle, die zweite Nr. IV und V, sowie drei andere nicht aufgeführte Versuche umfasst.

Schon bei oberflächlicher Betrachtung der vorstehenden Protocolle ist eine hochgradige Inconstanz in der Wirkung des Scillins nicht zu verkennen. Dieselbe bezieht sich einmal, und zwar jenen beiden Serien entsprechend, auf die Art der Wirkung, sodann, und zwar promiscue, auf den Grad derselben.

Hinsichtlich der Wirkungsweise bietet gleich der erste Versuch ein überraschendes Krankheitsbild: Ein etwa 30 Minuten nach der Vergiftung eintretender paretischer Zustand wird alsbald complicirt durch stark gesteigerte Reflexerregbarkeit, fortgesetzte Muskelzuckungen und Glottis-Krämpfe, welche Erscheinungen etwa $1^1/_2$ Stunde anhalten, worauf der Frosch sich allmälig erholt. Dieser Symptomencomplex ist im Wesentlichen derselbe, wie ihn die sogenannten Hirnkrampfgifte hervorzurufen pflegen. Es wäre höchst interessant gewesen, wenn das Scillin sich als ein solches Hirnkrampfgift bewährt hätte, da bis jetzt keine monocotylische Pflanze bekannt ist, welche ein solches enthielte. Auch wäre es denkbar, dass bei der Zersetzlichkeit des wirksamen Principes der Scilla sich aus demselben ein solches Product gebildet hätte, welches wesentlich durch das Scillin repräsentirt würde. Es würde dieses Factum als ein neues Analogon zu den Stoffen der Digitalis zu betrachten sein, von denen einige Zersetzungsproducte liefern, welche nach Art des Picrotoxins wirken. Leider hat sich diese eigenthümliche Wirkung in der Folge als eine durchaus unbeständige erwiesen, da sie in keinem Versuche wieder so exquisit auftritt, als im ersten, in manchen Fällen aber, wie in den beiden Kaninchen-Versuchen, völlig ausblieb. Zu diesen erfolglosen Experimenten gehört merkwürdiger Weise auch der zweite Versuch, welcher denselben Frosch betraf, der erst Tags zuvor die ausgesprochensten Vergiftungserscheinungen gezeigt hatte. Die Erklärung dieses Umstandes ist nicht ganz leicht. Dosis und Applicationsmethode waren in beiden Fällen dieselben. Der Unterschied musste also entweder im Scillin, oder im Versuchsthiere liegen. Von ersterem lässt sich, da es, wie bemerkt, nur unvollkommen crystallisirt war, allerdings annehmen, dass es nicht ganz rein, und die wirksame Substanz eine mehr zufällig beigemischte war. Eine Stütze findet diese Annahme ausserdem in der Verschiedenheit der Wirkungen

welche die übrigen Experimente zeigten. Oder aber man müsste eine besondere Prädisposition des Versuchsthieres zur Zeit der Anstellung des ersten Versuches annehmen. Schon Köllik er hat darauf hingewiesen, dass einzelne Frösche selbst nach den geringsten Verletzungen, z. B. einem Schnitte mit der Schere, in Convulsionen verfallen. Möglicher Weise hatte das Versuchsthier eine solche gesteigerte Reflexerregbarkeit, von der man freilich dann annehmen müsste, dass sie nur zu einer bestimmten Zeit sich geltend machte. Von diesen beiden Eventualitäten hat die erstere jedenfalls die grössere Wahrscheinlichkeit für sich, doch ist ein Mitwirken auch der andern in diesem Falle wohl nicht ganz auszuschliessen.

Das wesentliche Symptom der zweiten Versuchsreihe ist eine nauseose Wirkung, welche sich besonders in einer Beeinflussung des Schlundes und Magens zu erkennen giebt und wohl auf einer Reizung des N. vagus beruht, wofür auch eine gelegentliche Beschränkung der Lungen- und Herzthätigkeit zu sprechen scheint. Pulsverlangsamung wurde 3mal (in zwei Fällen freilich sub finem vitae) constatirt, und das eine Mal durch Atropin auf kurze Zeit eine deutliche Wiederbeschleunigung erzielt. Uebrigens war in den tödtlich verlaufenden Fällen die Herzthätigkeit immer das letzte Lebenszeichen, indess Reflexerregbarkeit und Athmung längst erloschen waren. Während bei den in Rede stehenden fünf Versuchen Muskelkrämpfe nur zweimal beobachtet wurden, sind Apathie, besonders häufiges Oeffnen des Maules, wie zum Gähnen, Erbrechen, einmal auch Schlingbewegungen die haupsächlichsten Erscheinungen und componiren ein Krankheitsbild, wie wir es merkwürdiger Weise beim ersten Scillipicrin-Versuche ganz vereinzelt wieder finden.

Auch bei diesem zweiten Präparate war die Wirkungskraft eine sehr wechselnde, so dass sich das schon besprochene Verhältniss zwischen Versuch I und II hier fast wiederholte, indem der zum vierten Versuche benutzte Frosch

selbst nach 5 Cgm (gegen 2 Cgm in Nr. IV) und bei derselben Applicationsweise ausser etwas Apathie und einmaliger unbedeutender Würgebewegung nichts Besonderes darboth. Auch diese neuen Erfahrungen sprechen für die oben geäusserte Ansicht, dass die qualitativen wie quantitativen Wirkungsdifferenzen vorzugsweise in der Unreinheit des Präparates begründet seien.

Dass bei so bewandter Sachlage das Scillin in seinem jetzigen Zustande keine therapeutische Verwendung finden kann, versteht sich von selbst. Vielleicht gelingt es aber, dasselbe in rein crystallinischer Form darzustellen und so zu einem constant wirkenden und brauchbaren Präparate umzugestalten. Aber auch schon durch die Fernhaltung der missliebigen Nebenwirkungen der Meerzwiebel vom Scillipicrin und Scillitoxin ist viel genützt, und dürften diese beiden Stoffe bei der Reinheit und Gleichmässigkeit ihrer Wirkung sich zu Versuchen am Krankenbette gewiss empfehlen.